

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 976 095**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/164 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2015 PCT/IB2015/055885**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2016 WO16020828**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2015 E 15754028 (7)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2023 EP 3177281**

(54) Título: **Mezcla de ácidos grasos y palmitoiletanolamida para su uso en el tratamiento de patologías inflamatorias y alérgicas**

(30) Prioridad:

08.08.2014 IT MI20141474

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2024

(73) Titular/es:

**ALI RESEARCH S.R.L. (100.0%)
Via Bagnulo, 95
80063 Piano di Sorrento (NA), IT**

(72) Inventor/es:

**MIGLIACCIO, RAFFAELE;
SARDEI, ANTONELLA y
MIGLIACCIO, CARMELA**

(74) Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 976 095 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Mezcla de ácidos grasos y palmitoiletanolamida para su uso en el tratamiento de patologías inflamatorias y alérgicas

5 Estado de la técnica

Los ácidos grasos son ácidos carboxílicos alifáticos y representan los ingredientes constituyentes de casi todos los lípidos complejos y grasas vegetales y animales. Estos compuestos se pueden clasificar en base a la longitud de la cadena de carbonos y/o en base a la presencia de dobles enlaces en la cadena antes mencionada (ácidos grasos saturados, insaturados).

En particular, algunos ácidos grasos insaturados se consideran esenciales porque no se sintetizan en el organismo, sino que deben suministrarse en la dieta. Bergström, Samuelsson y otros (*Nutrition classics. Biochimica et Biophysica Acta* 90:207-10, 1964. *The enzymatic formation of prostaglandin E2 from arachidonic acid. Prostaglandins and related factors* 32) ilustraron en 1964 el papel y los efectos biológicos de los lípidos en el proceso inflamatorio y en otras patologías.

En 1979 se descubrió el primer fosfolípido, el fosfatidilinositol, como factor activador de procesos de respuesta celular capaz de activar y controlar la reactividad a través de elementos mensajeros.

20 El documento US5679667A describe derivados de aminoalcoholes-N-acilo como agentes terapéuticos contra el edema endoneurial neurogénico del nervio periférico, que incluyen el uso de derivados de ácidos grasos o N-PEA.

25 El documento WO2008/075978 describe genéricamente una mezcla que comprende algunos de los ácidos grasos de la presente invención, tales como ácidos grasos poliinsaturados y PEA, y formulaciones para administración oral o tópica en el tratamiento de la inflamación crónica o aguda.

30 El documento EP1844784 se refiere a una composición farmacéutica que consiste en amidas de ácidos mono- y dicarboxílicos e hidroxiestilbenos (es decir, comprimidos para uso oral que comprenden N-palmitoiletanolamida y esteарато de magnesio), que puede usarse para el tratamiento de patologías causadas, mantenidas y/o caracterizadas por una respuesta general anómala del sistema inmunológico, tanto en seres humanos como en animales, tales como las enfermedades autoinmunitarias.

35 El documento anónimo "12 current essentials - Physiogel AI Cream - Very Sensitive": 26 de mayo de 2012 describe el uso de una crema disponible comercialmente llamada Physiogel AI Cream, recomendada en el tratamiento del eccema y la piel sensible.

40 El documento WO2014/135529 describe una mezcla de al menos tres ácidos grasos seleccionados de ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido azelaico y ácido mirístico y al menos un excipiente tal como PEA.

45 El documento WO 01/24645 describe una composición nutricional o terapéutica para administración oral que comprende un precursor natural que se metaboliza a un compuesto que tiene actividad anandamida para su uso como un medicamento o producto nutritivo. También describe un método de producción de la composición, uso de la composición en la fabricación de una composición nutricional para el tratamiento o prevención de un trastorno de conducta.

50 El documento WO 02/053108 describe un producto estable para el cuidado de la piel que contiene una primera composición que comprende aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 10 % de un retinoide; una segunda composición que comprende aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 50 % de al menos un refuerzo de retinoide y aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 10 % de un fitoestrógeno; un primer compartimiento para almacenar la primera composición; y un segundo compartimiento para almacenar la segunda composición, el primer y segundo compartimientos están unidos entre sí.

55 El documento DE10217131 describe una composición aplicada por vía tópica que tiene agua, solvente orgánico, emulsionante, formador de gel, sustancia formadora de vesículas o polvo como el portador y un agente activo. La composición aplicada por vía tópica tiene agua, solvente orgánico, emulsionante, formador de gel, sustancia formadora de vesículas o polvo como portador, el agente activo es una combinación de 2 o los tres de los siguientes componentes: (1) colina, betaina, carnitina, metilmetionina, glicerofosfocolina y/o fosfatidilcolina; (2) N-aciletanolamina y/o N-acil-fosfatidiletanolamina con grupos acilo de 1-22 C; y (3) metilglicina y/o dimetilglicina.

Por tanto, los lípidos tienen diferentes funciones en el organismo, que incluyen la de actuar como mensajeros químicos que pueden provocar cambios en la función de la célula individual o determinar las acciones que pueden modificar el microambiente, como en el caso de los procesos de respuesta a agresiones inflamatorias.

- Los ácidos grasos esenciales como el ácido linoleico y el ácido linolénico son conocidos por ser precursores del ácido araquidónico que se encuentra en los fosfolípidos de membrana (tales como, por ejemplo, la membrana celular) y de muchos tipos diferentes de eicosanoides, sustancias que participan en la respuesta inflamatoria del organismo, que incluyen hidroxieicosatetraenos, prostanoides (prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclinas), leucotrienos, lipoxinas y resolvinas, señalización celular que desempeñan un papel importante en el dolor, fiebres, edemas, coagulación y más en general en la inflamación.
- Como se conoce, la respuesta inflamatoria es una reacción fisiológica multifactorial caracterizada por la participación de diferentes células del sistema inmunológico, tales como, por ejemplo, mastocitos, macrófagos, basófilos y/o linfocitos que tienen diferentes tiempos de intervención.
- La primera célula en intervenir en el proceso inflamatorio es el mastocito, que tiene una capacidad de respuesta para desencadenar el proceso inflamatorio en microsegundos. La activación del mastocito genera una serie de reacciones tras la liberación de mediadores preformados contenidos en el interior del citoplasma del mastocito; en rápida sucesión tiene lugar el reclutamiento y la activación de los macrófagos.
- Los sistemas biológicos se basan en el control de los receptores: tras la estimulación del agente patógeno, las células expresan receptores específicos que se saturan mediante mediadores autoproducidos, es decir, mediadores formados por ácidos grasos que constituyen las membranas de las mismas células. La expresión de los receptores es el sistema a través del cual las células que participan en el proceso inflamatorio logran "transferir" factores de crecimiento, interleucinas, citocinas, etcétera, al microambiente. La saturación de estos receptores permite en primer lugar reducir y después modular la desgranulación de los mediadores en el interior del citoplasma de las células que participan en el proceso inflamatorio, que son principalmente mastocitos, hasta que se detiene el estímulo inducido por la presencia del agente patógeno.
- Sin embargo, este sistema regulador se agota en el momento en que el continuo agotamiento de las membranas celulares de ácidos grasos provoca daño a la célula. En esta condición, los receptores permanecen sobreexpresados, y para la célula esto es una señal de desgranulación de los mediadores que desencadenan fenómenos de defensa que ya no son necesarios.
- Por tanto, es evidente que, si no se produjera el control de los receptores, las células degranularían todo lo que se encuentra en el citoplasma con el consiguiente reclutamiento de otras células en el microambiente, y esto exasperaría el sistema que, de permanecer activo, podría convertirse en una fuente de daño y dar lugar a enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunitarias tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico.
- Por tanto, en estas afecciones patológicas es muy importante que el organismo pueda controlar la hiperactivación del proceso inflamatorio mediante la formación del antagonista del receptor que consiste en ácidos grasos extraídos de la membrana de las células.
- Para dar respuesta a esta necesidad, se han ideado estrategias dietéticas para reducir la síntesis de mediadores químicos proinflamatorios, tales como las prostaglandinas, a través de la reducción del consumo de aceites vegetales y carnes grasas, y el fomento del consumo de pescado y ciertos aceites particulares, tales como el aceite de linaza y el aceite de semilla de cáñamo. Esto se hizo porque se asumió que los fosfolípidos de membrana incorporarían mayores cantidades de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico (omega-3) en lugar de ácido araquidónico.
- Sin embargo, se sabe que estas estrategias dietéticas no son suficientes para erradicar las dolencias inflamatorias importantes, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, colitis ulcerosa crónica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria pélvica o también aterosclerosis, y por lo que es necesario recurrir a tratamientos farmacológicos.
- Los tratamientos farmacológicos usados actualmente para las dolencias inflamatorias son los corticoesteroides (tales como, por ejemplo, cortisona o similares) o los AINE (antiinflamatorios no esteroideos), que son fármacos que actúan a diferentes niveles de la cascada del ácido araquidónico.
- La función de esta cascada es desencadenar la respuesta inmunitaria, manteniéndola hasta eliminar el peligro y después moderar la respuesta inmunitaria hasta que a su vez se vuelva dañina (como ocurre por ejemplo en las inflamaciones crónicas o en las enfermedades autoinmunitarias). En particular, los corticoesteroides inhiben los procesos celulares que conducen a la síntesis de sustancias proinflamatorias e inmunoestimulantes y activan los procesos celulares que conducen a la síntesis de sustancias antiinflamatorias inmunosupresoras, para reducir los síntomas de la enfermedad.
- Los efectos secundarios de los corticoesteroides sintéticos dependen principalmente del hecho de que, además del efecto antiinflamatorio/inmunosupresor, interfieren con los sistemas homeostáticos del organismo, y por tanto pueden provocar: hipertensión, retención de agua, hiperglucemia, pérdida de potasio, osteoporosis, hipotrofia muscular, fragilidad capilar, retraso en la cicatrización de las heridas, hiperlipidemia, acumulación de tejido adiposo en cara,

cuello y abdomen, úlceras gastroduodenales, aumento de la coagulación sanguínea, cambios hematológicos, euforia e insomnio.

5 Con un tratamiento prolongado, estos fármacos tienden a inhibir la producción de hormonas naturales similares por las glándulas suprarrenales, lo que puede provocar por tanto una insuficiencia suprarrenal, que se manifiesta con consecuencias también graves, especialmente cuando se suspende el tratamiento. Además, el uso prolongado de corticoesteroides está relacionado con su acción inmunosupresora, que aumenta la susceptibilidad a la infección.

10 Los AINE, por el contrario, interfieren a un nivel diferente en la cascada del ácido araquidónico, al inhibir las ciclooxigenasas COX1 y 2 que participan en los procesos inflamatorios.

15 Algunos de los efectos secundarios más comunes afectan al aparato gastroenterológico, y en particular al estómago: con dolor, o ardor, o náuseas, ulceración de la mucosa gástrica, con posible sangramiento; reacciones cutáneas (erupciones, prurito) en sujetos predisponentes.

15 La palmitoiletanolamida es un compuesto endógeno, perteneciente a la clase de almidones de ácidos grasos, y se conoce químicamente como N-(2-hidroxietil) hexadecanamida. Este compuesto es un elemento clave en la regulación de las vías relacionadas con el proceso de inflamación, en particular con el proceso de regulación negativa de la desgranulación de los mastocitos y también con los procesos basados en el prurito y el dolor.

20 Por lo tanto, se siente la necesidad de identificar uno o más compuestos para tratar la inflamación que sean capaces de bloquear eficazmente la hiperactivación del proceso inflamatorio, al reducir los efectos secundarios asociados con los tratamientos tradicionales.

25 Descripción

30 Sorprendentemente se ha descubierto que una mezcla de ácidos grasos específicos asociado con palmitoiletanolamida es capaz de tratar el proceso inflamatorio de forma eficiente, con un mejor control del sistema regulador y con ausencia de efectos secundarios gracias al control biológico de las células que participan en el proceso inflamatorio.

35 Un objetivo de la presente invención es una mezcla que contiene hasta dos ácidos grasos seleccionados de ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido azelaico y ácido mirístico y palmitoiletanolamida, caracterizado porque comprende dos ácidos grasos y palmitoiletanolamida, en donde la palmitoiletanolamida está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso comprendida entre 25 % y 70 %, preferentemente entre 35 % y 60 %, con mayor preferencia aproximadamente 40 %, del peso total de la mezcla y los dos ácidos grasos están presentes en dicha mezcla en una cantidad en peso comprendida entre 30 % y 75 %, preferentemente entre 40 % y 65 %, con mayor preferencia aproximadamente 60 %, del peso total de la mezcla, o comprende un ácido graso y palmitoiletanolamida, en donde dicho ácido graso está presente en la mezcla antes mencionada en una cantidad en peso comprendida entre 15 % y 55 %, preferentemente entre 20 % y 53 %, del peso total de la mezcla y dicha palmitoiletanolamida está presente en la mezcla antes mencionada en una cantidad en peso comprendida entre 45 % y 85 %, preferentemente entre 47 % y 80 %, del peso total de la mezcla.

45 De acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención, la mezcla se caracteriza porque al menos uno de dichos hasta dos ácidos grasos está saturado.

50 Preferentemente, dicho ácido graso saturado se selecciona de ácido esteárico, ácido palmítico, ácido azelaico o ácido mirístico, con mayor preferencia, se selecciona de ácido palmítico.

55 De acuerdo con una modalidad adicional de la presente invención, la mezcla contiene un ácido graso seleccionado de los ácidos grasos antes mencionados asociado con palmitoiletanolamida. Preferentemente, la mezcla antes mencionada contiene ácido palmítico asociado con palmitoiletanolamida.

60 Preferentemente, la mezcla antes mencionada contiene el ácido oleico asociado con palmitoiletanolamida.

65 En la mezcla de la presente invención, el ácido oleico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 35 % y 48 %, preferentemente entre 38 % y 45 %, con mayor preferencia aproximadamente 40 %, del peso total de la mezcla.

65 Preferentemente, la mezcla antes mencionada contiene el ácido esteárico asociado con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido esteárico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 30 % y 55 %, preferentemente entre 38 % y 53 %, con mayor preferencia aproximadamente 50 %, del peso total de la mezcla.

5 Preferentemente, la mezcla antes mencionada contiene el ácido linoleico asociado con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido linoleico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 35 % y 55 %, preferentemente entre 40 % y 50 %, con mayor preferencia aproximadamente 40 %, del peso total de la mezcla.

10 Preferentemente, la mezcla antes mencionada contiene el ácido alfa-linolénico asociado con palmitoiletanolamida.

15 En la mezcla de la presente invención, el ácido alfa-linolénico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 35 % y 48 %, preferentemente entre 38 % y 42 %, con mayor preferencia aproximadamente 40 %, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla antes mencionada contiene el ácido gamma-linolénico asociado con palmitoiletanolamida.

20 En la mezcla de la presente invención, el ácido gamma-linolénico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 30 % y 40 %, preferentemente entre 32 % y 38 %, con mayor preferencia aproximadamente 35 %, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla antes mencionada contiene ácido eicosapentaenoico asociado con palmitoiletanolamida.

25 En la mezcla de la presente invención, el ácido eicosapentaenoico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 30 % y 55 %, preferentemente entre 36 % y 52 %, con mayor preferencia aproximadamente 50 %, del peso total de la mezcla.

Preferentemente, la mezcla antes mencionada contiene ácido docosahexaenoico asociado con palmitoiletanolamida.

30 En la mezcla de la presente invención, el ácido docosahexaenoico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 30 % y 55 %, preferentemente entre 30 % y 40 %, con mayor preferencia aproximadamente 35 %, del peso total de la mezcla.

35 Preferentemente, la mezcla antes mencionada contiene el ácido azelaico asociado con palmitoiletanolamida.

En la mezcla de la presente invención, el ácido azelaico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 15 % y 45 %, preferentemente entre 20 % y 30 %, con mayor preferencia aproximadamente 25 %, del peso total de la mezcla.

40 Preferentemente, la mezcla antes mencionada contiene el ácido mirístico asociado con palmitoiletanolamida.

45 En la mezcla de la presente invención, el ácido mirístico está contenido en una cantidad en peso comprendida entre 15 % y 35 %, preferentemente entre 20 % y 30 %, con mayor preferencia aproximadamente 25 %, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con otra modalidad particularmente preferida, la mezcla contiene un ácido graso seleccionado de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico asociados con palmitoiletanolamida.

50 De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, la mezcla contiene dos ácidos grasos seleccionados de los ácidos grasos anteriores asociados con palmitoiletanolamida, en donde los dos ácidos grasos están presentes en la mezcla antes mencionada en una relación en peso entre sí comprendida entre 0,25 y 2,33, con mayor preferencia entre 0,33 y 1,5, aún con mayor preferencia aproximadamente 1.

55 De acuerdo con una modalidad preferida, en la mezcla antes mencionada los dos ácidos grasos están presentes en una relación en peso con respecto a la palmitoiletanolamida comprendida entre 0,25 y 1,5, preferentemente entre 0,43 y 1, con mayor preferencia aproximadamente 0,67.

60 De acuerdo con una modalidad, la mezcla de la invención contiene ácido palmítico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 10 % y 48 %, con mayor preferencia entre 25 % y 35 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 30 %, del peso total de la mezcla.

65 Alternativamente, la mezcla de la invención puede contener ácido oleico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 15 % y 38 %, con mayor preferencia entre 18 % y 25 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 20 %, del peso total de la mezcla.

De acuerdo con otra modalidad de la invención, la mezcla antes mencionada puede contener ácido esteárico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 20 % y 45 %, con mayor preferencia comprendida entre 25 % y 35 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 30 %, del peso total de la mezcla.

5 De cualquier otra manera, el ácido linoleico puede estar contenido en la mezcla de la presente invención, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 15 % y 40 %, con mayor preferencia entre 20 % y 38 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 35 %, del peso total de la mezcla.

10 De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, la mezcla contiene el ácido alfa-linolénico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 25 % y 38 %, con mayor preferencia comprendida entre 30 % y 36 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 35 %, del peso total de la mezcla.

15 De acuerdo con la presente invención, la mezcla puede contener ácido gamma-linolénico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 15 % y 35 %, con mayor preferencia entre 20 % y 34 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 30 %, del peso total de la mezcla.

20 De acuerdo con otra modalidad de la invención, la mezcla antes mencionada puede contener ácido eicosapentaenoico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 10 % y 35 %, con mayor preferencia comprendida entre 20 % y 30 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 25 %, del peso total de la mezcla.

25 Alternativamente, el ácido docosahexaenoico puede estar contenido en la mezcla, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 8 % y 35 %, con mayor preferencia entre 18 % y 30 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 20 %, del peso total de la mezcla.

30 De acuerdo con la presente invención, la mezcla antes mencionada puede contener ácido azelaico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 5 % y 35 %, con mayor preferencia entre 10 % y 20 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 15 %, del peso total de la mezcla.

35 De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, la mezcla contiene el ácido mirístico, preferentemente en una cantidad en peso comprendida entre 15 % y 30 %, con mayor preferencia comprendida entre 15 % y 20 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 18 %, del peso total de la mezcla.

40 De acuerdo con otra modalidad particularmente preferida, la mezcla de la invención contiene dos ácidos grasos seleccionados de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico asociados con palmitoletanolamida.

45 En la mezcla antes mencionada, el ácido eicosapentaenoico está presente en una cantidad en peso comprendida entre 20 % y 40 %, preferentemente aproximadamente 30 %.

50 El ácido docosahexaenoico está presente en una cantidad comprendida entre 25 % y 50 %, preferentemente aproximadamente 30 %.

55 La palmitoletanolamida está presente en la mezcla preferida antes mencionada en una cantidad comprendida entre 30 % y 50 %, preferentemente aproximadamente 40 %.

60 Se ha observado sorprendentemente que, al preparar un conjunto de los ácidos grasos antes mencionados, en particular uno o dos ácidos grasos de acuerdo con la presente invención, es posible determinar el control de las células que participan en los procesos inflamatorios tales como mastocitos, macrófagos, basófilos y linfocitos.

Este sistema para administrar los ácidos grasos con palmitoletanolamida tiene dos ventajas importantes:

65 1) una respuesta más rápida y reactiva a la hiperestimulación inducida por el agente inflamatorio: no es necesario privar a la célula de los lípidos de membrana con la consiguiente "dispersión" temporal;
2) ahorro energético significativo: la célula no tiene que usar energía para recuperar los lípidos de las membranas y reemplazar los lípidos.

70 De hecho, se ha observado que, al suministrar el conjunto de ácidos grasos de acuerdo con la presente invención, se obtiene un control mejorado del proceso inflamatorio, así como también un rápido restablecimiento de las condiciones fisiológicas y de las condiciones normales del microambiente afectado en comparación con lo que se conoce en el estado de la técnica.

75 Un objetivo adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende la mezcla antes mencionada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

80 El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia desprovista de cualquier efecto farmacológico propio, y que no produce reacciones adversas cuando se administra a un mamífero, preferentemente a un ser humano. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen bien en el estado de la técnica y se

describen, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, sexta edición 2009, que se incluye aquí como referencia.

- 5 Los excipientes normalmente se clasifican de acuerdo con la función que tienen en la composición farmacéutica final. Preferentemente, los excipientes adecuados de acuerdo con la presente invención son, por ejemplo, diluyentes, absorbentes, deslizantes, aglutinantes, lubricantes, surfactantes, desintegrantes, conservantes, antioxidantes o mezclas de estos.
- 10 De acuerdo con una modalidad de la presente invención, la composición antes mencionada comprende una mezcla que contiene hasta dos ácidos grasos, o que contiene uno o dos ácidos grasos, seleccionados de ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido azelaico, ácido mirístico, palmitoletanolamida de acuerdo con lo descrito en la reivindicación 1 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 Cuando el ácido palmítico está contenido en la composición de la invención, está presente en una cantidad en peso comprendida entre 10 % y 48 %, con mayor preferencia comprendida entre 20 % y 30 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 25 %.
- 20 Cuando el ácido oleico está contenido en la composición de la invención, está presente en una cantidad en peso comprendida entre 15 % y 38 %, con mayor preferencia comprendida entre 15 % y 25 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 20 %.
- 25 Cuando el ácido esteárico está contenido en la composición de la invención, está presente en una cantidad en peso comprendida entre 20 % y 45 %, con mayor preferencia comprendida entre 25 % y 35 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 30 %.
- 30 Cuando el ácido linoleico está contenido en la composición de la invención, está presente en una cantidad en peso comprendida entre 15 % y 40 %, con mayor preferencia comprendida entre 25 % y 35 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 30 %.
- 35 Cuando el ácido alfa-linolénico está contenido en la composición de la invención, está presente en una cantidad en peso comprendida entre 25 % y 38 %, con mayor preferencia comprendida entre 28 % y 32 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 30 %.
- 40 Cuando el ácido gamma-linolénico está contenido en la composición de la invención, está presente en una cantidad en peso comprendida entre 15 % y 30 %, con mayor preferencia comprendida entre 20 % y 30 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 25 %.
- 45 Cuando el ácido eicosapentaenoico está contenido en la composición de la invención, está presente en una cantidad en peso comprendida entre 10 % y 35 %, con mayor preferencia comprendida entre 15 % y 25 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 20 %.
- 50 Cuando el ácido docosahexaenoico está contenido en la composición de la invención, está presente en una cantidad en peso comprendida entre 8 % y 35 %, con mayor preferencia comprendida entre 15 % y 25 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 20 %.
- 55 Cuando el ácido azelaico está contenido en la composición de la invención, está presente en una cantidad en peso comprendida entre 5 % y 35 %, con mayor preferencia comprendida entre 10 % y 20 %, aún con mayor preferencia aproximadamente 15 %.
- 60 La composición de la invención contiene además una cantidad de palmitoletanolamida comprendida entre 35 % y 55 %, preferentemente comprendida entre 35 % y 45 %, con mayor preferencia aproximadamente 40 %. Las cantidades porcentuales antes mencionadas son cantidades en peso expresadas como porcentaje del peso total de la composición.
- 65 La composición de la presente invención se puede formular en una forma que sea adecuada para administración oral, tópica, rectal, vaginal, oftálmica o parenteral. De acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención, dicha forma oral se selecciona de un comprimido, cápsula, gránulo, perla oleosa, solución, suspensión, aerosol, con mayor preferencia se selecciona de una cápsula o comprimido.

La cápsula puede ser una cápsula de gelatina blanda, una cápsula dura o una cápsula que contiene gránulos.

- 5 De acuerdo con otra modalidad preferida de la presente invención, dicha forma tópica se selecciona de crema, pomada, gel, ungüento, solución, suspensión, colirio, gotas, aerosol o polvo, con mayor preferencia se selecciona de crema, gel, aerosol, pomada, gotas, colirio.
- 10 De acuerdo con otra modalidad preferida de la presente invención, dicha forma que es adecuada para administración vaginal es un pesario, cánula, ducha vaginal o crema.
- 15 15 De acuerdo con otra modalidad preferida de la presente invención, dicha forma que es adecuada para administración oftálmica es un colirio, un baño o una crema.
- 20 20 De acuerdo con otra modalidad preferida de la presente invención, dicha forma que es adecuada para administración parenteral se selecciona de una solución tampón acuosa o una suspensión oleosa.
- 25 25 La mezcla de ácidos grasos de la presente invención está contenida preferentemente en las formulaciones antes mencionadas en una cantidad en peso que varía de 3 % a 60 %, preferentemente de 5 % a 35 %, del peso total de la formulación.
- 30 30 De acuerdo con una modalidad de la presente invención, la composición que contiene una mezcla de un ácido graso y palmitoiletanolamida se formula preferentemente en forma tópica.
- 35 35 De acuerdo con una modalidad de la presente invención, la composición que contiene una mezcla de uno o dos ácidos grasos y palmitoiletanolamida se formula preferentemente en forma tópica u oral.
- 40 40 De acuerdo con una modalidad de la presente invención, la composición que contiene una mezcla de dos ácidos grasos y palmitoiletanolamida se formula preferentemente en forma oral, con mayor preferencia en forma de un comprimido, de una suspensión, en forma rectal o en forma tópica, con mayor preferencia en forma de una crema, gel, pomada, gotas, colirio, aerosol, solución.
- 45 45 De acuerdo con la invención, la composición de la presente invención puede administrarse a animales y seres humanos, definidos como adultos y como "población pediátrica", en donde con el término "población pediátrica" se indica la parte de la población desde el nacimiento hasta los dieciocho años de edad.
- 50 50 Un objetivo adicional de la presente invención es usar una mezcla que contiene hasta dos ácidos grasos seleccionados de ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido azelaíco, ácido mirístico y palmitoiletanolamida y/o una composición que contiene dicha mezcla en el tratamiento de patologías inflamatorias y alérgicas, preferentemente en el tratamiento de patologías neuroinflamatorias del sistema nervioso periférico. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Las referencias a métodos de tratamiento en el resumen y la descripción detallada de la invención en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.
- 55 55 Dichas patologías inflamatorias y alérgicas son agudas o crónicas y se seleccionan de patologías dermatológicas tales como, por ejemplo, dermatitis atópica, dermatomiositis, esclerodermia, psoriasis, polimiositis, pénfigo, epidermólisis ampollosa penfigoide; patologías oftálmicas tales como, por ejemplo, síndrome de Sjorgen, oftalmia simpática, uveítis, uveorretinitis; patologías de las mucosas tales como inflamación de las membranas mucosas gastrointestinales (enfermedad de Crohn), inflamación de la membrana mucosa oral y genital; patologías de las articulaciones y del tejido conectivo tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis por lupus eritematoso, lupus discoide y sistémico; inflamaciones patológicas crónicas tales como por ejemplo por dermatitis solar crónica, asma y fibrosis intestinal y pulmonar, artritis crónica, patologías degenerativas del sistema nervioso periférico (SNP) y del sistema nervioso central (SNC) tales como, por ejemplo, esclerosis múltiple, patologías neurodegenerativas, no solo procesos inflamatorios autoinmunitarios relacionados con el SNC como la enfermedad de Parkinson, tinnitus, demencia senil, meningitis bacteriana, infecciones por VIH y lesiones traumáticas, y patologías del SNP tales como, por ejemplo, radiculopatía de origen inflamatorio; patologías del sistema periférico y central en las que los procesos inflamatorios siguen a la primera agresión de origen isquémico, tales como, por ejemplo, neuropatías traumáticas y de compresión, ictus cerebrales y lesión cerebral traumática; cardiopatía derivada de fenómenos de perfusión como consecuencia de daño isquémico; patologías inflamatorias asociadas con fibrosis, tales como, por ejemplo, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis papilar gigante, alergias dietéticas, anomalías cicatriciales tales como, por ejemplo, cicatrices hipertróficas, queloides y penfigoide cicatricial; patologías en las que la función renal se altera tras una inflamación renal.

Las patologías preferidas de acuerdo con la presente invención son las patologías inflamatorias relacionadas con la hiperactividad de las células que participan en los procesos inflamatorios sobre una base neurogénica, con mayor preferencia son patologías neuroinflamatorias del sistema nervioso central y periférico, tales como, por ejemplo, tinnitus, polineuropatías, miastenia, miopatías.

5 La composición de la presente invención se administra preferentemente a diario, de una a cuatro dosis al día, en las que dicha dosis contiene de 0,1 a 50 mg de composición/kg de peso corporal del paciente, con mayor preferencia de 0,5 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente, durante al menos 4 semanas.

10 Ejemplos

Se prepararon las siguientes mezclas de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 1: Formulación en crema tópica

Ácido eicosapentaenoico	40 %
Palmitoiletanolamida	60 %

Ejemplo 2: Formulación en pesario vaginal

Ácido docosahexaenoico	45 %
Palmitoiletanolamida	55 %

Ejemplo 3: Formulación en gotas otológicas

Ácido eicosapentaenoico	30 %
Ácido docosahexaenoico	30 %
Palmitoiletanolamida	40 %

30 Ejemplo 4: Formulación en crema para uso perioftálmico

Ácido eicosapentaenoico	35 %
Ácido docosahexaenoico	30 %
Palmitoiletanolamida	35 %

35 Ejemplo 5

Evaluación de la actividad antiinflamatoria in vitro.

40 Se probó in vitro una mezcla de ácidos grasos que contiene: palmitoiletanolamida (33 %), ácido linoleico (33 %) y ácido palmítico (33 %) (definidos en las tablas como ácidos grasos) en una línea celular humana THP1 (monocito-macrófago) previamente sensibilizados con LPS (1 µg/ml), un agente inflamatorio conocido, para evaluar la actividad de la mezcla para reducir la liberación de mediadores proinflamatorios (IL-6 e IL-8).

45 Resultados

45 Todas las dosis de la mezcla analizadas han demostrado ser capaces de inhibir la liberación de ambas citocinas comprobadas, IL-6 e IL-8 (Figura 1 y 2, Tabla 1 y 2). Las pruebas realizadas han identificado dos dosis eficaces de 0,06 mg/ml y 0,03 mg/ml: en estas concentraciones, de hecho, la eficacia antiinflamatoria de la mezcla de ácidos grasos determina una fuerte reducción de la liberación de IL-6, igual a 100 % y 58 % respectivamente y a 0,06 mg/ml provoca una inhibición de la liberación de IL-8 igual a 42,7 %.

Tabla 1.

ácidos grasos+LPS	pg/ml IL8	% Inhib. IL8
0,06 mg/ml	323,70	41,06
0,03 mg/ml	488,02	11,13
0,01 mg/ml	526,12	4,19
Control de calidad	369,76	32,67
Pos. Control	549	0

60

65

ES 2 976 095 T3

Tabla 2.

ácidos grasos+LPS	pg/ml IL6	% Inhib. IL6
0,06 mg/ml	0	100
0,03 mg/ml	15,74	58
0,01 mg/ml	39,62	0
Control de calidad	0	100
Pos. Control	38	0

REIVINDICACIONES

1. Mezcla que contiene hasta dos ácidos grasos seleccionados de ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido azelaico y ácido mirístico y palmitoiletanolamida, caracterizado porque comprende dos ácidos grasos y palmitoiletanolamida, en donde la palmitoiletanolamida está presente en dicha mezcla en una cantidad en peso comprendida entre 25 % y 70 %, preferentemente entre 35 % y 60 %, con mayor preferencia aproximadamente 40 %, del peso total de la mezcla y los dos ácidos grasos están presentes en dicha mezcla en una cantidad en peso comprendida entre 30 % y 75 %, preferentemente entre 40 % y 65 %, con mayor preferencia aproximadamente 60 %, del peso total de la mezcla, o comprende un ácido graso y palmitoiletanolamida, en donde dicho ácido graso está presente en la mezcla antes mencionada en una cantidad en peso comprendida entre 15 % y 55 %, preferentemente entre 20 % y 53 %, del peso total de la mezcla y dicha palmitoiletanolamida está presente en la mezcla antes mencionada en una cantidad en peso comprendida entre 45 % y 85 %, preferentemente entre 47 % y 80 %, del peso total de la mezcla.
2. Mezcla de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque al menos uno de dichos hasta dos ácidos grasos es saturado.
3. Mezcla de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los dos ácidos grasos están presentes en la mezcla antes mencionada en una relación en peso entre sí comprendida entre 0,25 y 2,33, preferentemente entre 0,33 y 1,5, con mayor preferencia aproximadamente 1.
4. Mezcla de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los dos ácidos grasos están presentes en una relación en peso con respecto a la palmitoiletanolamida comprendida entre 0,25 y 1,5, preferentemente entre 0,43 y 1, con mayor preferencia aproximadamente 0,67.
5. Composición que comprende una mezcla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
6. Composición de acuerdo con la reivindicación 5, formulada en forma oral, tópica, rectal, vaginal, oftálmica o parenteral.
7. Composición de acuerdo con la reivindicación 6 caracterizada porque dicha forma oral se selecciona de un comprimido, cápsula, gránulo, perla oleosa, solución, suspensión, aerosol, preferentemente dicha forma oral es un comprimido, cápsula o solución.
8. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque dicha forma tópica se selecciona de crema, pomada, gel, ungüento, solución, suspensión, colirio, aerosol, gotas o polvo, preferentemente dicha forma tópica es una crema, gel, aerosol, gotas otológicas o pomada.
9. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque dicha forma parenteral se selecciona de solución tampón acuosa o suspensión oleosa, preferentemente dicha forma parenteral es una suspensión oleosa.
10. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque dicha forma rectal es un suppositorio, una crema o un enema.
11. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque dicha forma vaginal es un pesario, una crema, una ducha vaginal o se administra con una cánula.
12. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque dicha forma oftálmica es un colirio, una crema o un baño.
13. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-12, caracterizada porque la mezcla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 está presente en dicha composición en una cantidad en peso comprendida entre 15 % y 70 %, preferentemente comprendida entre 20 % y 65 % del peso total de la composición.
14. Composición de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque se administra diariamente, de una a cuatro dosis al día, en donde dicha dosis contiene de 0,1 a 50 mg de composición/kg de peso corporal del paciente, preferentemente de 0,5 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente, durante al menos 4 semanas.
15. Mezcla y/o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para su uso en el tratamiento de patologías inflamatorias y alérgicas, preferentemente en el tratamiento de patologías neuroinflamatorias del sistema nervioso periférico.

Figura 1

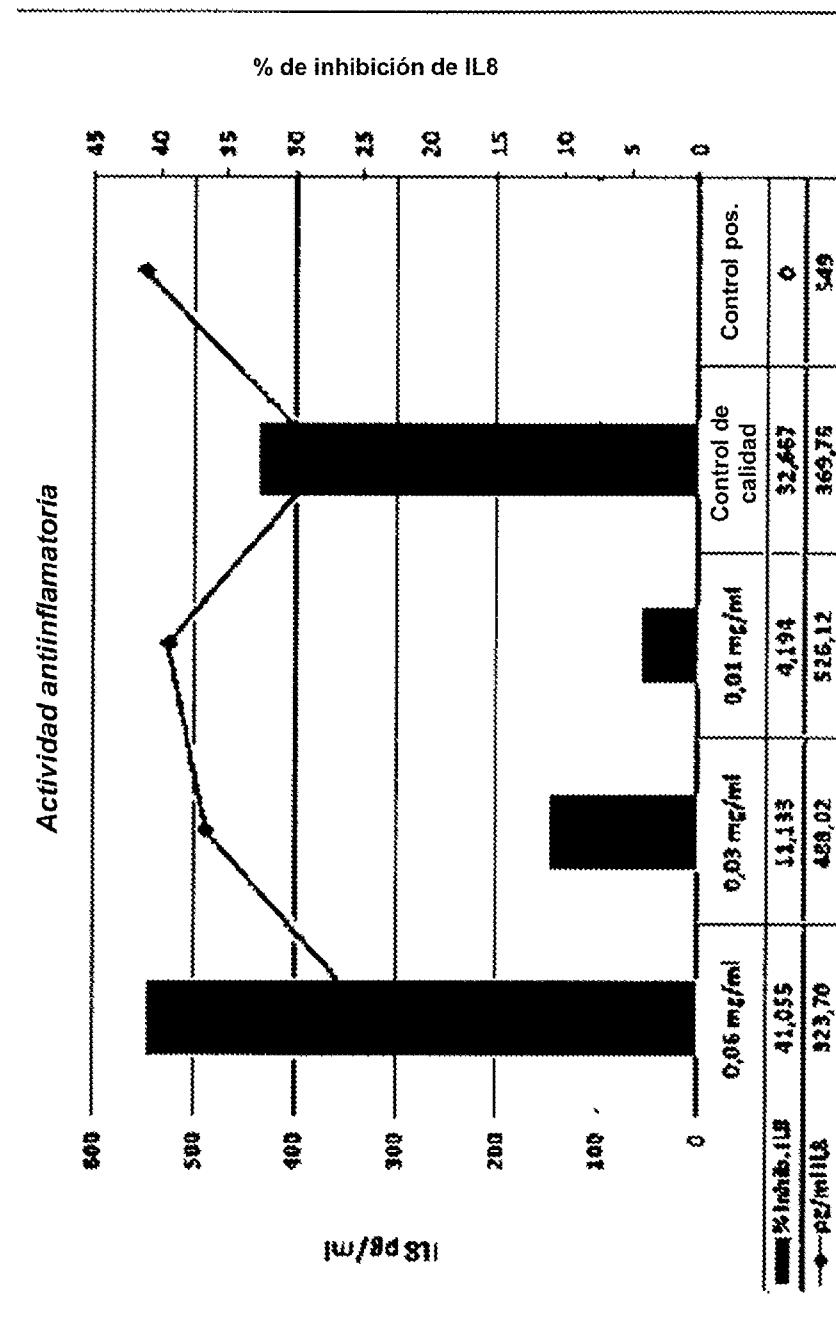


Figura 2

